

Uit de pers gelicht

Moeten aspirinegebruikers hun maag beschermen met protonpompremmers?

M. FINOULST^{1, 2, 5}, P. VANKRUNKELSVEN^{2, 4}, J. TACK³

De Standaard 1/12/2013: 'Maagbescherming nodig bij langdurig aspirinegebruik'.

Van de patiënten die acetylsalicylzuur slikken ter preventie van cardiovasculaire aandoeningen en bij wie maagbescherming nodig is, gebruikt slechts 46 procent daadwerkelijk de aanbevolen protonpompinhibitor. Dat blijkt uit een Nederlandse studie.

Inleiding

Het gebruik van laaggedoseerde aspirine (LA) wordt sterk aanbevolen als secundaire preventie bij patiënten met een cardiovasculaire aandoening en bij diegenen die reeds een cardiovasculair insult doormaakten (1). Wie al een myocardinfarct overleefde, vermindert met LA het risico op een nieuw infarct met 20%. Aspirine in doses van 75 tot 150 mg per dag (de pijnstillers bevat 500 mg acetylsalicylzuur) werkt als plaatjesaggregatieremmer. Het voorkomt dat trombocyten aan elkaar klitten op plaatsen waar het vasculair endotheel beschadigd is, waardoor het risico op stenose en occlusie afneemt. Dit preventieve effect duurt enkel zolang de preventieve therapie wordt verdergezet, bij voorkeur levenslang. LA wordt ook aanbevolen bij de primaire preventie voor patiënten met een hoog risico op cardiovasculaire incidenten (2). De therapie heeft echter geen zin als louter primaire preventie, bij mensen zonder cardiovasculaire risicofactoren. In dat geval wegen de voordelen

niet op tegen de nadelen, onder meer gastro-intestinale en cerebrale bloedingen. Het krantenbericht zoemt in op het feit dat mensen die LA innemen een verhoogd risico hebben op de ontwikkeling van een maag- of duodenumulcus met gastro-intestinale bloedingen als mogelijke verwikkeling (fig 1). De incidentie van ernstige gastro-intestinale verwikkelingen (meestal bloedingen) bedraagt 1 per 1.000 per jaar in de totale populatie. Het gebruik van LA zou deze incidentie verdubbelen (3). Het risico op gastro-intestinale verwikkelingen is het laagst bij lage doseringen van aspirine, namelijk een dagelijkse dosis aspirine van 75 tot 100 mg, terwijl de doeltreffendheid gelijk blijft (4). De inname van LA is de laatste jaren sterk toegenomen. Plaatsjesaggregatieremmers staan in België op de tweede plaats, na de statinen, in aantal verkochte dagdoses (RIZIV, 2012).

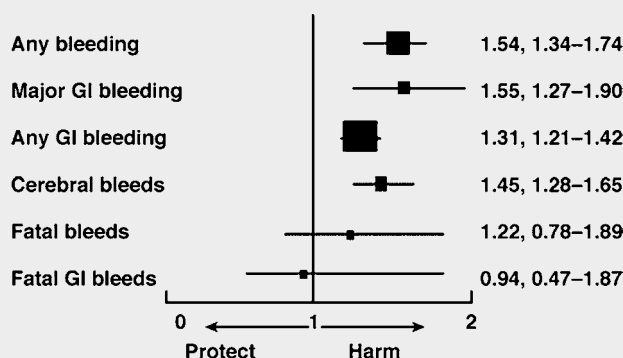


Fig. 1: Bloedingen geassocieerd met het gebruik van lage dosis aspirine versus een controlegroep (7).

1. Arts-journalist.
2. Belgisch Centrum voor Evidence-Based Medicine.
3. Dienst IG gastro-enterologie, UZ Leuven campus Gasthuisberg.
4. Academisch Centrum voor Huisartsgeneeskunde KU Leuven.
5. Correspondentieadres: Marleen Finoulst, Belgisch Centrum voor Evidence-Based Medicine, Kapucijnenvoer 33 bus J, 3000 Leuven; e-mail: marleen.finoulst@cebam.be

Wat is een verhoogd risico?

Aan patiënten met een verhoogd risico op gastro-intestinale bloedingen, die LA innemen als secundaire preventie, wordt een protonpompremmer (PPI) aanbevolen om het maag- en darmslijmvlies te beschermen. Dat zou volgens een recente publicatie van het Nederlands instituut voor onderzoek van de gezondheidszorg (Nivel) dus te weinig gebeuren, zo meldden recent enkele kranten (5). Een cohortstudie waarin 120 Nederlandse huisartsencentra betrokken waren, verzamelde de gegevens van 12.343 patiënten die een laaggedoseerde aspirinebehandeling kregen voorgeschreven en waarvan 26% een verhoogd risico liep op gastro-intestinale bloedingen. Van deze risicogroep gebruikte 46% regelmatig PPI, 36% kreeg geen voorschrift voor PPI en 18% kreeg het af en toe voorgeschreven. De kans op een PPI-voorschrift verhoogde sterk in geval van eerdere gastro-intestinale bloedingen, het gebruik van niet-steroidale antiflogistica (NSAID's), glucocorticoïden of selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's). De Nederlandse onderzoekers besloten dat de aanbeveling niet goed wordt opgevolgd, maar blijven onduidelijk over wat bedoeld wordt met een verhoogd risico op gastro-intestinale bloedingen. De richtlijnen waarnaar ze verwijzen over het gebruik van plaatjesaggregatieremmers en verhoogde gastro-intestinale bleedingsneiging handelen namelijk over clopidogrel en aanverwanten (thienopyridinen) of over de combinatie aspirine-clopidogrel (6, 7). Rest de vraag welke patiënten die enkel LA gebruiken voor cardiovasculaire preventie, voordeel halen uit de combinatie met PPI. Die vraag wordt in geen enkele richtlijn duidelijk beantwoord en evenmin in het artikel dat de media haalde. Voor het systematische associëren van PPI aan LA-gebruik bij alle patiënten bestaat geen wetenschappelijke consensus. Een overzichtsartikel geeft wel een duidelijkere omschrijving van de risicogroepen (3). De auteurs van deze review geven een sterke aanbeveling voor het voorschrijven van PPI's, bij volgende patiënten die een verhoogd risico lopen op gastro-intestinale bloedingen: patiënten met een voorgeschiedenis van peptisch ulcus of gastro-intestinaal bloedverlies, patiënten die gelijktijdig NSAID's – coxibs inbegrepen – gebruiken en patiënten met een *Helicobacter pylori*-infectie. Om deze laatste te kunnen opsporen, wordt aanbevolen om patiënten met een voorgeschiedenis van peptisch ulcus te testen op aanwezigheid van *H. pylori*. Naast deze drie welomschreven risicogroepen, maakt de review nog gewag van relatieve

risicofactoren die men eveneens in overweging kan nemen voor associatie met PPI. Deze zijn: gelijktijdig gebruik van anticoagulantia of andere plaatjesaggregatieremmers, corticosteroïden en calciumkanaal-blokkers, overmatige alcoholconsumptie en overgewicht.

De gezondheids-economische bril

Vermits het hier gaat om grote groepen patiënten, durven we ons de vraag stellen in hoeverre het gezondheids-economisch verantwoord is om PPI te associëren aan LA. Hierover zijn de meningen verdeeld. We bespreken hier twee studies. Eén publicatie komt tot het besluit dat het kosteneffectief is om PPI altijd te associëren aan LA (8). Bij nader inzien is de winst vooral te verklaren door het feit dat patiënten die PPI's nemen minder gastro-intestinale klachten vertonen (waaronder dyspepsie) en daardoor een hogere therapietrouw hebben voor de inname van LA. Dat verbetert de preventieve werking van LA. Het is niet duidelijk in hoeverre deze stelling (iedereen een PPI) overeind blijft, wanneer men in de projecties van de auteurs ook de mogelijkheid zou opnemen om enkel patiënten met klachten een PPI te geven. De methodologie van deze studie is van bedenkelijke kwaliteit.

Een tweede, beter uitgevoerde analyse die peilt naar de kost van LA plus PPI komt tot een meer genuanceerd besluit (9). Deze auteurs bestudeerden een groep 45-jarige mannen met een normale voorafkans op gastro-intestinale bloedingen (ongeveer 1 per 1.000 per jaar). Binnen deze groep is de levensverwachting uitgedrukt in 'quality-adjusted life years' (QALYs) nagenoeg identiek voor de patiënten die enkel LA namen (18,67 QALYs) als voor diegenen die LA met PPI's associeerden (18,68 QALYs). Daardoor was de bijkomende kost uitgedrukt per gewonnen QALY hoog, namelijk 447,077 dollar. Men kwam tot dezelfde bevindingen voor mannen van 55 en 65 jaar met een normale voorafkans. Het nut van de associatie LA met PPI werd wel aangetoond voor patiënten met een hoge voorafkans op maagbloeding. Voor 45-jarige mannen met een verhoogde voorafkans op maagbloeding, namelijk groter dan 4 tot 6 per 1.000 per jaar, bedroeg de kost per gewonnen levensjaar minder dan 50.000 dollar per QALY bij toevoeging van een PPI. Bij oudere mannen bedroeg de kost per QALY minder dan 50.000 dollar wanneer de voorafkans op gastro-intestinaal bloedverlies 2 tot 3 per 1.000 per jaar bedroeg.

Besluit

Schrijf LA voor aan een dosis van maximaal 75 tot 100 mg per dag. Het systematische voorschrijven van een PPI aan patiënten zonder verhoogd risico op gastro-intestinaal bloedverlies die een LA innemen als preventie is niet aanbevolen. Anderzijds zijn PPI's wel aanbevolen bij patiënten die LA innemen in volgende drie gevallen: ze hebben een voorgeschiedenis van peptisch ulcus of gastro-intestinaal bloedverlies of ze nemen tegelijkertijd NSAID's (inclusief coxibs) in of ze zijn besmet zijn met *Helicobacter pylori*. Voor andere risicogroepen, waaronder patiënten die naast LA nog een andere plaatjesaggregatiemmer of een bloedverdunner innemen, is de associatie met een PPI minder goed onderbouwd. Wel kan het gebruik van PPI's nog overwogen worden bij patiënten met dyspeptische klachten als gevolg van het LA-gebruik, omdat dit de therapietrouw vergroot en daarmee ook het bedoelde preventieve effect.

Mededeling

Deze rubriek loopt in samenwerking met het Belgisch Centrum voor Evidence-Based Medicine, Kapucijnenvoer 33 bus J, 3000 Leuven.



Literatuur

1. ANDERSON JL, ADAMS CD, ANTMAN EM, et al. American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA) 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non ST-elevation myocardial infarction: a report of the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non ST-Elevation Myocardial Infarction); developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons; endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academic Emergency Medicine. *Circulation* 2007; 116: e148-e304.
2. BAIGENT C, BLACKWELL L, COLLINS R, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Lancet* 2009; 373: 1849-1860.
3. VALKHOFF VE, STURKENBOOM MC, KUIPERS EJ. Risk factors for gastrointestinal bleeding associated with low-dose aspirin. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2012; 26: 125-140.
4. HAMM CW, BASSAND JP, AGEWALL S, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: the task force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). ESC Committee for Practice Guidelines. *Eur Heart J* 2011; 32: 2999-3054.
5. DE JONG HJ, KOREVAAR JC, VAN DIJK L, et al. Suboptimal prescribing of proton-pump inhibitors in low-dose aspirin users: a cohort study in primary care. *BMJ Open* 2013; 3: e003044.
6. ABRAHAM NS, HLATKY MA, ANTMAN EM, et al. ACCF/ACG/AHA 2010 expert consensus document on the concomitant use of proton pump inhibitors and thienopyridines: a focused update of the ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 2533-2549.
7. LANAS A, WU P, MEDIN J, MILLS EJ. Low doses of acetylsalicylic acid increase risk of gastrointestinal bleeding in a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 762-768.
8. SAINI SD, FENDRICK AM, SCHEIMAN JM. Cost-effectiveness analysis: cardiovascular benefits of protonpump inhibitor co-therapy in patients using aspirin for secondary prevention. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 243-251.
9. EARNSHAW SR, SCHEIMAN J, FENDRICK AM, McDADE C, PIGNONE M. Cost-utility of aspirin and proton pump inhibitors for primary prevention. *Arch Intern Med* 2011; 171: 218-225.